

Endocrine Neoplasm Tumor Biobank as a Platform for Advancing Cancer Research: A Framework for Design, Collection, Processing, and Storage

Parisa Karimzadeh¹, Mahdis Khazaeli Najafabadi², Sina A Sharghi³, Farzaneh Karimi Birgani¹, Effat Asadollahpour¹, Somayeh Parichehreh-Dizaji¹, Mahnaz Pejman Sani¹, Sayed Mahmoud Sajjadi-Jazi¹, Mahmood Naderi⁴, Hilda Samimi¹, Shirzad Nasiri⁵, Seyed Mohammad Tavangar², Bagher Larijani¹, Vahid Haghpahan^{1*}

1. Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Department of Pathology, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Department of Surgery, Emam Ali Hospital, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

4. Digestive Oncology Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Department of Surgery, Shariati Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Biobanks are biological repositories that collect, process, store, and distribute human biological samples. Among them, tumor banks play a central role in biomedical research. The overall goal of a tumor bank is to collect cancerous and normal samples under standardized conditions for basic, clinical, or applied research.

Methods: Tumor samples from patients with endocrine neoplasms were collected from excess tissue samples not required for diagnostic purposes after surgery in the surgical department of Dr. Shariati Hospital, Tehran, Iran. In addition, relevant biological samples such as serum, plasma and DNA were collected in parallel. Prior to sampling, informed consent was obtained from the patients and a questionnaire was completed. After rapid freezing with isopentane, tissue samples were stored in a liquid nitrogen tank, while other biological materials, such as serum, were stored in a -80°C freezer.

Results: Tissue, plasma, serum, and DNA samples collected from patients with endocrine neoplasms were stored in separate barcoded storage boxes in the biobank and were made available to researchers.

Conclusion: The use of bioproducts in domestic research and international networks has strengthened research collaborations through supporting the collection and distribution of tissues, especially cancer tissues. This trend plays an important role in facilitating basic and applied research in various fields of cancer, including molecular biology, immunology, genetics and pharmacology, and will pave the way for scientific advances and therapeutic innovations.

Keywords: Tumor bank, Biobank, Snap freezing, Tissue cryopreservation, Informed consent

Please cite this article as:

Karimzadeh P, Khazaeli Najafabadi M, A Sharghi S, Karimi Birgani F, Asadollahpour E, Parichehreh-Dizaji S, et al. Endocrine Neoplasm Tumor Biobank as a Platform for Advancing Cancer Research: A Framework for Design, Collection, Processing, and Storage. *ijdl*. 2026; 25(6):555-564.

DOI: [10.18502/ijdl.v25i6.20881](https://doi.org/10.18502/ijdl.v25i6.20881)

*Corresponding Author: Vahid Haghpahan, Email: vhaghpahan@tums.ac.ir

No. 10, Jalal Al-Ahmad St., Next to Shariati Hospital, Chamran Hwy., Tehran, Iran. Postal Code: 1411713119, Tel: +982188220037

بانک تومور نئوپلاسم‌های غدد درون‌ریز، زیربنای نوآوری در تحقیقات سرطان: طراحی، جمع‌آوری، پردازش و ذخیره‌سازی

پریسا کریم زاده^۱، مهدیس خزائیلی نجف‌آبادی^۲، سینا شرقی^۳، فرزانه کریمی بیرگانی^۴، عفت اسدالله پور^۵، سمیه پری چهره دیزجی^۱، مهناز پژمان ثانی^۱، سید محمود سجادی جزی^۱، محمود نادری^۱، هیلدا صمیمی^۱، شیرزاد نصیری^۱، سید محمد توانگر^۱، باقر لاریجانی^۱، وحید حق‌پناه^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- بخش پاتولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- بخش جراحی، بیمارستان امام علی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

۴- مرکز تحقیقات سرطان‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۵- بخش جراحی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: بیوبانک‌ها مخازن زیستی هستند که نمونه‌های بیولوژیکی انسان را جمع‌آوری، پردازش، ذخیره و توزیع می‌کنند. در این میان، بانک تومور نقش محوری در تحقیقات زیست پزشکی ایفا می‌کند. هدف کلی یک بانک تومور، جمع‌آوری نمونه‌های سرطانی و نرمال، در شرایط استاندارد برای تحقیقات پایه، بالینی یا کاربردی است.

روش‌ها: نمونه‌های توموری بیماران نئوپلاسم‌های غدد درون‌ریز از باقیمانده بافت‌هایی که در روند تشخیص بیماری مورد نیاز نیستند، پس از انجام عمل جراحی و برداشتن بافت توموری در بخش جراحی بیمارستان دکتر شریعتی، انتخاب می‌شوند. همچنین نمونه‌های بیولوژیکی مرتبط مانند سرم، پلاسما و DNA نیز جمع‌آوری می‌شوند. قبل از نمونه‌گیری، رضایت آگاهانه از بیماران گرفته شده و پرسشنامه تکمیل می‌گردد. پس از روش انجماد سریع بافت با ایزوپتان، نمونه بافت در تانک ازت و سایر نمونه‌های بیولوژیک مانند سرم در فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شود.

یافته‌ها: نمونه‌های بافت، پلاسما، سرم و DNA جمع‌آوری شده از بیماران با نئوپلاسم‌های غدد درون‌ریز در باکس‌های جداگانه بارکدار مخصوص ذخیره‌سازی نمونه در بیوبانک نگهداری می‌شوند و در اختیار پژوهشگران قرار می‌گیرند.

نتیجه‌گیری: استفاده از محصولات زیستی در تحقیقات داخلی و شبکه‌های بین‌المللی در حال گسترش هستند تا با حمایت از جمع‌آوری و توزیع بافت‌ها، به‌ویژه بافت‌های سرطانی، همکاری‌های تحقیقاتی را تقویت کنند. این روند نقش مهمی در تسهیل تحقیقات پایه و کاربردی در حوزه‌های مختلف سرطان، از جمله زیست‌شناسی مولکولی، ایمونولوژی، ژنتیک و داروسازی ایفا می‌کند و زمینه‌ساز پیشرفت‌های علمی و نوآوری‌های درمانی خواهد بود.

واژگان کلیدی: تومور بانک، بیوبانک، انجماد بافت، انجماد سریع، رضایت‌نامه آگاهانه

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۰۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۱۱

به این مقاله، به‌صورت زیر استناد کنید:

Karimzadeh P, Khazaeli Najafabadi M, A Sharghi S, Karimi Birgani F, Asadollahpour E, Parichehreh-Dizaji S, et al. Endocrine Neoplasm Tumor Biobank as a Platform for Advancing Cancer Research: A Framework for Design, Collection, Processing, and Storage. *ijdl*. 2026; 25(6):555-564.

* نویسنده مسئول: وحید حق‌پناه، آدرس: تهران، بزرگراه شهید چمران، تقاطع جلال آل احمد، بعد از دانشگاه تربیت مدرس، پلاک ۱۰، پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، کد پستی: ۱۴۱۱۷۱۳۱۱۹، تلفن: ۰۲۱۸۸۲۲۰۰۳۷، پست الکترونیک: vhaghpanah@tums.ac.ir

مقدمه

بیوبانک‌ها مخازن زیستی هستند که نمونه‌های انسانی را برای استفاده در تحقیقات با پروتکل‌های استاندارد ذخیره سازی می‌کنند. از زمان آغاز به کار بانک‌های زیستی در طول دهه ۱۹۹۰، بانک‌های زیستی به یک منبع نمونه زیستی مهم برای اهداف تحقیقات زیست‌پزشکی، به‌ویژه در زمینه پروتئومیکس، ژنومیکس و پزشکی شخصی تبدیل شده‌اند. نمونه‌های زیستی شامل DNA/RNA، سرم، ادرار، خون و بافت‌ها هستند. علاوه بر این، داده‌های بیمار مانند مشخصات دموگرافیک، سابقه بیماری و ارتباط آنها با سبک زندگی، عوامل محیطی و مشکلات سلامت نیز در بانک‌های زیستی ذخیره شده و به نمونه‌ها ضمیمه می‌شوند [۱، ۲].

با توجه به تقاضاهای زیاد برای بیوبانک‌ها، انواع مختلفی در سال‌های گذشته، از جمله بانک‌های زیستی خاص بیماری، ژنتیکی، بانک‌های مبتنی بر جمعیت یا ارگان/بافت خاص، بانک‌های تجاری و مجازی ایجاد شده‌اند. بانک‌های زیستی معمولاً با چالش‌های متعددی از جمله مسائل مالی، اجتماعی، حقوقی و اخلاقی مواجه هستند [۱، ۳].

توموربانک که نوعی از منابع ذخایر زیستی محسوب می‌شود، نقش اساسی در تحقیقات زیست پزشکی سرطان ایفا می‌کند. جمع‌آوری نمونه‌های بیولوژیکی بسیار متنوع از جمله بافت سرطانی، DNA، RNA، رده‌های سلولی، خون، پلاسما گامی ضروری برای برنامه‌ریزی راهبردهای جدید در بهبود مراقبت از بیماران سرطانی است [۳]. هدف بانک تومور به‌دست آوردن نمونه‌های سرطانی و نرمال، با پیروی از روش‌های استاندارد است. با این حال، سایر نمونه‌های انسانی مانند سرم، خون، و مواد ژنومی نیز می‌توانند در تومور بانک پذیرش شوند [۳]. بیوبانک‌ها دسترسی فوری به نمونه‌ها را در اختیار محققان قرار می‌دهند و پروژه‌های تحقیقاتی را سرعت می‌بخشند، بنابراین هزینه جمع‌آوری نمونه در طرح‌های پژوهشی راکاهش می‌دهند [۱، ۴].

از آنجا که در حال حاضر برخی از آزمایش‌های آزمایشگاه‌های بالینی براساس آنالیز RNA یا DNA صورت می‌گیرد، با کاربرد منطقی بانکداری تومور و سیستم‌های انفورماتیک مرتبط با آن به‌عنوان پل انتقالی که اطلاعات مولکولی جدید را به اطلاعات بالینی آن مرتبط می‌کنند، می‌تواند نقش مهمی در این مسیر داشته باشند [۵].

هدف این مقاله، معرفی تومور بانک و ارائه چارچوبی منطبق بر

استانداردهای بین‌المللی برای راه‌اندازی و به‌کارگیری آن است. این زیرساخت، به‌عنوان پلی ارتباطی میان بالین و مراکز تحقیقاتی عمل می‌کند تا با گردآوری مجموعه‌ای از نمونه‌های باکیفیت و داده‌های مرتبط، فرایندهای پژوهشی پایه و بالینی سرطان را هدایت و تقویت نماید. همچنین، مطالعه حاضر به فرایندهای اجرایی تأسیس و نگهداری توموربانک، و چالش‌های عملی و اخلاقی مرتبط با استفاده پژوهشی از این منابع می‌پردازد تا بستری کارآمد برای بهبود روش‌های تشخیص، شناسایی عوامل سرطان‌زا و توسعه درمان‌های دارویی نوین ارائه دهد.

روش‌ها

توموربانک پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم پس از تخصیص فضای اختصاصی، تأمین تجهیزات تخصصی و تدوین پروتکل‌های استاندارد مرتبط، به‌طور رسمی فعالیت خود را برای پذیرش نمونه‌های بافت از نئوپلاسم‌های غدد درون‌ریز از آبان ماه ۱۴۰۳ آغاز کرده است. این بانک با پیروی از دستورالعمل‌های بین‌المللی، مانند دستورالعمل‌های آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) و کنفدراسیون بیوبانک‌های سرطان (CCB)، و انجمن بین‌المللی مخازن زیست‌شناسی و محیطی (ISBER) طراحی و راه‌اندازی شده است.

این بانک زیستی، متعهد به حمایت و تسهیل طرح‌های تحقیقاتی ارتقای سلامت جامعه در کشور است و امیدوار است با ارائه نمونه‌های بیولوژیکی با کیفیت بالا برای طرح‌های تحقیقاتی در مقیاس ملی و بین‌المللی، تأثیر مهمی در پیشگیری، تشخیص و درمان این بیماری‌ها داشته باشد. این مقاله، الزامات ایجاد هر بانک زیستی و به‌طور اختصاصی راه‌اندازی تومور بانک نئوپلاسم‌های غدد درون‌ریز که در روند شکل‌گیری و تجهیز با آن مواجه بوده است، شامل جنبه‌های اخلاقی و قانونی، زیرساخت، سیستم مدیریت اطلاعات آزمایشگاهی (LIMS)، جمع‌آوری نمونه، حفظ و کنترل کیفیت (QC) را ارائه می‌کند.

جنبه اخلاقی - قانونی

طبق اعلامیه ۱۹۶۴ هلسینکی، مقررات حفاظت از داده‌های عمومی ۲۰۱۸ (GDPR) و اصلاحیه‌های بعدی، کلیه روش‌های مربوط به بانک‌های زیستی باید توسط کمیته علمی و فنی، کمیته اخلاق، و مدیران بخش‌های بالینی و برنامه‌های جراحی درگیر، تأیید شوند [۶، ۷].

⁴ laboratory information management system

⁵ Quality control

⁶ General data protection regulation

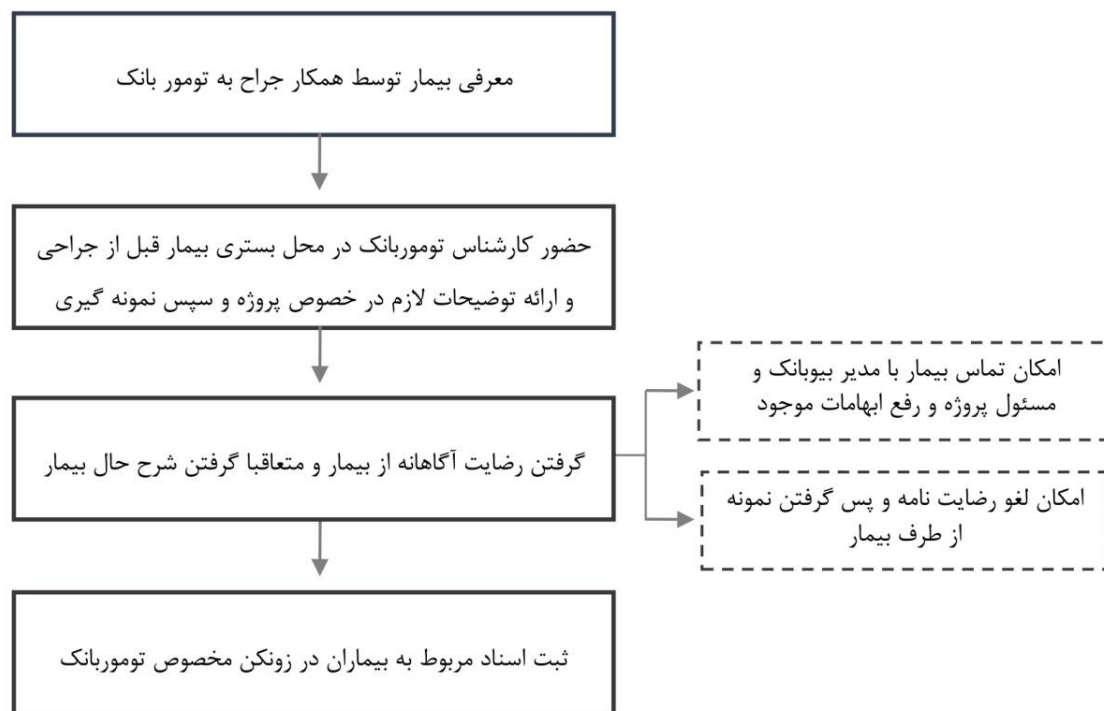
¹ International agency for research on cancer

² Confederation of cancer biobanks

³ International society for biological and environmental repositories

(شکل ۱) [۶، ۸]. علاوه بر این، پرسنل توموربانک متعهد هستند که ملاحظات اخلاقی را مطابق با خطوط راهنمای اخلاقی بین‌المللی در رابطه با ارائه نتایج به شرکت‌کنندگان، فرآیند تجاری‌سازی احتمالی نمونه‌ها، تبادل اطلاعات و پروتکل‌های مالکیت نمونه را رعایت کنند. در توموربانک به هر نمونه بیمار یک کد اختصاصی داده می‌شود و زمانی که محققان نمونه‌ای را درخواست کنند، با حفظ محرمانگی و بی‌نام بودن نمونه، فقط می‌توانند اطلاعات لازم برای مطالعه را دریافت کنند [۸، ۹].

نمونه‌هایی که بدون رضایت آگاهانه جمع‌آوری شده‌اند، شرایط استفاده توسط محقق را ندارند [۵]. فرم رضایت آگاهانه مورد تأیید کمیته اخلاق پژوهشگاه، که بیماران به‌منظور اهدای نمونه‌های بیولوژیکی، داده‌های حساس یا داده‌های ژنتیکی طراحی شده است، پس از توضیحات کامل شفاهی از سوی کارشناس توموربانک از سوی بیمار در دو نسخه امضا شده و در آرشیو تومور بانک نگهداری می‌شود. این فرم برای ذخیره‌سازی، پردازش و استفاده از داده‌های به‌دست آمده برای اهداف علمی مورد بهره‌برداری قرار می‌گیرد.



شکل ۱- نمودار روند گرفتن رضایت‌نامه آگاهانه از بیمار

زیر ساخت و تجهیزات

تجهیزات مورد نیاز برای راه‌اندازی یک توموربانک شامل ابزارها و وسایل اختصاصی است که به جمع‌آوری، ذخیره‌سازی نمونه‌های بیولوژیک کمک می‌کند. فضای تومور بانک به دو بخش تقسیم می‌شود. ابتدا نمونه‌ها در یک قسمت جداسازی و پردازش شده و سپس در قسمت دیگری به‌طور جداگانه ذخیره‌سازی می‌شوند. تجهیزات جهت جداسازی و پردازش نمونه‌ها شامل هود لامینار، ابزارهای برش دادن بافت و سانتریفیوژ جهت جداسازی سرم، پلاسما و استخراج DNA هستند. تجهیزات نگهداری بافت‌ها و سایر نمونه‌های زیستی شامل فریزرهای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد، تانک نیتروژن مایع مخصوص نگهداری نمونه و سیستم قفسه‌بندی فایل،

جهت ذخیره نمونه‌های پارافین بلاک است [۱۰]. تومور بانک مجهز به سیستم هشدار دهنده برای تغییرات دمای فریزرها، همچنین نمایشگر و هشدار سطح CO₂ و O₂ محیط است. یک سیستم خنک کننده مناسب نیز برای محافظت در برابر گرما و حفظ دمای محیط و سیستم تهویه هوا در محل قرار گیری تانک ازت و فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد طراحی شده است. تومور بانک به دوربین‌های امنیتی مدار بسته برای تأمین امنیت و نحوه دسترسی به نمونه‌ها مجهز شده است. بافت‌ها در فاز بخار نیتروژن مایع در تانک ازت ذخیره می‌شوند، زیرا نمونه‌هایی که در دمای تقریباً ۱۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شوند، یکپارچگی بالاتری نسبت به نمونه‌هایی دارند که در

دماهای بالاتر نگهداری می‌شوند. فریزرهای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای نگهداری کوتاه مدت بافت (۱ هفته یا کمتر) و ذخیره‌سازی خون و سرم استفاده می‌شوند درحالی‌که فریزرهای ۲۰- درجه سانتی‌گراد برای نگهداری معرف و مواد آماده‌سازی اولیه استفاده می‌شوند. بلوک‌های پارافینه در قفسه‌بندی‌های استاندارد خاص خود در کیسه‌های مایلار مهر و موم شده با خلأ با یک جاذب اکسیژن تجاری و در یک اتاق سرد نگهداری می‌شوند [۱۱، ۵].

جمع‌آوری، پردازش و نگهداری نمونه در تومور بانک

دستورالعمل‌های IARC و ISBER معیارهای عمومی را در علم مخزن زیستی برای بهترین شیوه‌های پذیرفته شده بین المللی ارائه داده‌اند. در بیوبانک پژوهشگاه علوم غدد برای اطمینان از حفاظت مناسب از نمونه‌های زیستی ارزشمند، زیرساختی توسعه یافته و قابل اعتماد طراحی شده است که به دستورالعمل‌های بین‌المللی توسط بهترین شیوه‌های IARC و ISBER پایبند است [۹، ۷]. هنگامی که بیماری برای جراحی انتخاب و برنامه‌ریزی می‌شود، با توجه به اندازه بافت تومور تصمیم برای ادامه روند ذخیره‌سازی گرفته می‌شود. در صورت واجد شرایط بودن، پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از بیمار قبل از عمل جراحی، توسط کارشناس تومور بانک فرم شرح حال و اطلاعات بالینی و نمونه خون از بیمار گرفته می‌شود. به هر بیمار برحسب نوع بیماری و محل ذخیره‌سازی گد اختصاصی داده می‌شود و اطلاعات پایه و بالینی بیمار ابتدا در قالب پرسشنامه و سپس در نرم افزار سیستم مدیریت اطلاعات آزمایشگاهی (LIMS) ثبت می‌گردد. از طرفی اطلاعات بالینی و گزارش پاتولوژی بیمار به صورت لینک، قابلیت ارتباط به این نرم‌افزار را دارد. بعد از عمل جراحی به سرعت و در زمانی کمتر از ۳۰ دقیقه بافت توموری و بافت نرمال مجاور آن توسط گروه پاتولوژی در اختیار تومور بانک قرار می‌گیرد.

پردازش نمونه‌ها

بافت

بعد از ارسال نمونه بافت از بخش جراحی به بخش آسیب شناسی، متخصصان آسیب شناسی تعیین می‌کنند که آیا نمونه کافی (بیش از اندازه لازم برای تشخیص) برای اهداف تحقیقاتی وجود دارد یا خیر. در صورت کافی بودن نمونه جهت ذخیره‌سازی، نمونه‌های نرمال (به فاصله ۵ سانتی متر از بافت تومورال) و تومور جدا و برچسب گذاری می‌شوند و در ظروف پتری دیش استریل روی یخ قرار می‌گیرند و به قسمت جداسازی تومور بانک منتقل می‌شوند.

کل فرآیند نمونه‌گیری از اتاق عمل تا رسیدن نمونه به توموربانک در زمانی کمتر از ۳۰ دقیقه انجام می‌شود. نمونه به اندازه ۰/۵ سانتی‌متر مربع توسط تیغ بیستوری استریل که برای بافت طبیعی و بافت تومور جداگانه آماده سازی شده‌اند برش داده می‌شود و به روش اسنپ فریزینگ ذخیره‌سازی می‌شوند (شکل ۲). در این روش در یک ظرف بشر، ایزوپنتان یا 2-methylbutane به ارتفاع ۰/۵ سانتی‌متر (به میزان تقریبی ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌لیتر) ریخته، بشر را در ظرف حاوی نیتروژن مایع (۱۹۶- درجه سانتی‌گراد) قرار داده تا ایزوپنتان خنک شده و دانه‌های کوچک سفید (قطرات مات) تشکیل شود. در این مرحله ایزوپنتان به نقطه انجماد خود (۱۶۰- درجه سانتی‌گراد)، یعنی نقطه انجماد مطلوب برای بافت رسیده است. بشر را از نیتروژن مایع خارج کرده، بافت را به مدت تقریبی ۲ تا ۵ ثانیه بسته به اندازه بافت (تا زمانی که نمونه بافت سالم و بدون ترک خوردگی باقی بماند) مستقیماً با استفاده از پنس استریل در ایزوپنتان قرار داده و تا زمانی که انجماد کامل نشده باشد، بافت از ایزوپنتان خارج نمی‌شود. نمونه را از ایزوپنتان خارج کرده و در کرایوویال لیل‌دار 2D، مخصوص ذخیره‌سازی در تانک ازت قرار داده می‌شود. بسته به اندازه ضایعه بین ۲ تا ۶ نمونه از هر بیمار در تومور بانک ذخیره می‌شود [۱۲، ۱۱، ۹، ۲]. این نمونه‌ها برای انجام مطالعات مولکولی و مورفولوژیکی و یا با روش آماده‌سازی و نگهداری خاص، جهت تولید رده‌های سلولی در آینده به کار خواهند رفت.

نمونه خون

در توموربانک پژوهشگاه علوم غدد دو نمونه خون، یکی به صورت لخته و دیگری حاوی ضدانعقاد EDTA هر کدام به حجم ۵ میلی‌لیتر گرفته می‌شود. لوله لخته برای جداسازی سرم استفاده شده که در این فرآیند باید پس از نگهداری خون به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و سانتریفیوژ نمونه در دور ۱۵۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه تکمیل شود و پس از آن سوپرناتانت در سه کرایوویال بارگددار در فریزر ۸۰- ذخیره می‌شود.

نمونه پلاسما از خونی که در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شده است، جداسازی می‌شود. برای تهیه پلاسما لوله با دور ۸۱۵g به مدت ۱۰ دقیقه با سانتریفیوژ یخچال‌دار سانتریفیوژ می‌شود تا پلاسما از سلول‌های خونی جدا شود. حدود ۳ میلی‌لیتر از پلاسما را برداشته، به یک لوله دیگر منتقل شده و در دور ۲۵۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ می‌شود سپس پلاسما به مقدار ۱ میلی‌لیتر در دو کرایوویال بارگددار در ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره می‌شود.



شکل ۲- فرآیند ورود نمونه به توموربانک

استخراج DNA

در تومور بانک پژوهشگاه غدد با استفاده از گلبول‌های سفید درلایه بافی کوت نمونه خون حاوی ضد انعقاد EDTA، با استفاده از روش اشباع نمک (salting-out)، DNA استخراج شده و در سه کرایویال ۰/۵ میلی لیتری در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد ذخیره می‌شود (جدول ۱) [۱۴، ۱۱].

هدف از دو بار سانتریفیوژ کردن پلاسما برای حذف تمام آلودگی سلولی پلاسما، به دست آوردن DNA مناسب از پلاسما است. بایستی در نظر داشت پس از سانتریفیوژ اول، به لایه بافی کوت و پس از سانتریفیوژ دوم، به هرگونه رسوب سلولی کف لوله آسیمی وارد نشود [۹، ۲۰].

جدول ۱- تعداد نمونه در نظر گرفته شده از هر بیمار جهت ذخیره‌سازی در تومور بانک پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم

نوع نمونه	تعداد نمونه از هر بیمار	دمای نگهداری
EDTA Plasma	۲	۸۰- درجه سانتیگراد
Serum	۳	۸۰- درجه سانتی گراد
DNA	۳	۸۰- درجه سانتی گراد
Tissue	۲-۶	۱۹۶- درجه سانتی گراد (LN ₂)

سیستم مدیریت اطلاعات آزمایشگاه (LIMS)

دریوبانک پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، مدیریت الکترونیکی و ردیابی نمونه‌ها با نرم افزار Biobank Sample-Tracker که از دسته نرم‌افزارهای LIMS است انجام می‌شود. این نرم‌افزار یک

سیستم مبتنی بر ویندوز است. با استفاده از این نرم افزار نمونه‌ها را از زمان نمونه برداری تا زمان استفاده یا حذف آنها و کلیه تغییراتی که هر نمونه در چرخه نگهداری خود طی می‌کند، کنترل و مدیریت می‌کنیم. همچنین، این سیستم این امکان را فراهم می‌سازد تا مکانی

خرابی تجهیزات ذخیره‌سازی LN₂ که می‌تواند منجر به از بین رفتن نمونه یا به خطر افتادن آن شوند، عموماً به‌دلیل ذخیره غیرعادی LN₂ به‌دلیل نقص فنی در تانک ازت و دمای غیرطبیعی محیط است [۱۶، ۱۴، ۵].

کنترل‌های کیفی خارجی

شرکت در برنامه‌های ارزیابی کیفیت خارجی (EQA) که شامل تست‌های منظم از نمونه‌های ناشناس برای مقایسه نتایج با سایر آزمایشگاه‌ها است.

کنترل کیفی نمونه‌ها

اطمینان از کیفیت نمونه‌های بافتی از طریق بررسی‌های میکروسکوپی و مولکولی که شامل تأیید هویت نمونه‌ها، بررسی آلودگی‌ها و اطمینان از یکنواختی نمونه‌ها است.

برای کاهش خطر از بین رفتن وسیع نمونه‌ها باید روش‌های مانیتورینگ فعال و همچنین نظارت منظم فردی (روزانه، هفتگی) انجام شود. نظارت فردی و الکترونیکی به‌طور هم‌زمان و در کنار هم، یک سیستم نظارت کامل به همراه بهبود کیفیت در ایمنی را ارائه می‌دهند. همچنین، نمونه‌ها باید به‌منظور کاهش ریسک آسیب دیدگی، بین محفظه‌های مختلف تانک ازت پخش شوند [۱۶، ۷].

مستندات و بایگانی

نگهداری دقیق و سازمان‌یافته مستندات نمونه‌ها، از جمله تاریخچه نمونه‌گیری، شرح حال بیماران، پردازش و نتایج آزمایش‌ها بخشی از روند ذخیره سازی است.

کنترل محیط

اطمینان از شرایط محیطی مناسب برای نگهداری نمونه‌ها، مانند دمای مناسب و رطوبت کنترل شده به پایداری تجهیزات و حفظ کیفیت نمونه‌ها کمک می‌کند. سیستم‌های پایش نظارت بر دما به‌صورت متمرکز و یکپارچه باید تحت نظر باشند و به‌صورت دستی با استفاده از یک حسگر مستقل دما، دقت و صحت اندازه‌گیری دما تأیید شود. عملکرد و پاسخ مناسب زنگ هشدار دما را باید به‌طور منظم آزمایش کرد [۱۵، ۹].

یافته‌ها

تومور بانک پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، نمونه‌های بیماران نئوپلاسم غدد درون‌ریز را از ابتدای شکل‌گیری با همکاری بخش

را که هر نمونه دقیقاً در هر فریزر جای گرفته، تعیین کنیم. دسترسی به داده‌ها از طریق این نرم‌افزار فقط توسط کاربران مجاز در بیوبانک به‌منظور بالا بردن سطح امنیت داده‌ها امکان پذیر است. به‌منظور شناسایی صحیح نمونه و جلوگیری از خطاهای انسانی، عملیات مربوطه به‌صورت دستی و با استفاده از بارکدخوان انجام می‌شود. نرم‌افزار قابلیت تعریف و مدیریت فازهای مختلف طرح تحقیقاتی را در زمان ذخیره‌سازی نمونه دارد [۱۱، ۷].

نرم‌افزار Biobank Sample-Tracker همچنین می‌تواند گزارش‌هایی را از ثبت، حذف، انتقال یا مصرف نمونه‌ها، باکس‌ها و قفسه‌های تعریف شده در قالب فایل‌های PDF، Excel و سایر فرمت‌های سازگار با نرم‌افزار جامع سیستم اطلاعات بیمارستان (HIS) ارائه دهد. اطلاعات بالینی بیمار شامل شرح حال بیمار، علایم فیزیکی، سوابق خانوادگی و گزارش پاتولوژی به‌صورت نسخه پرنیت شده آرشیو و قابل دسترس است.

کنترل کیفی

کنترل کیفی در توموربانک به تضمین دقت و اعتبار نمونه‌های بافتی و داده‌های حاصل از آنها می‌پردازد. این فرآیند شامل چندین مرحله و روش به شرح زیر است:

استانداردهای عملیاتی

دستورالعمل‌های IARC و ISBER معیارهای کلی و بین‌المللی را برای علم بانک‌های زیستی تعریف کرده‌اند که نمایانگر بهترین روش‌های پذیرفته شده در جهان هستند. این استانداردها شامل مجموعه‌ای از معیارهای کیفیت است که براساس ISO 9001:2015، بهترین شیوه‌های ISBER برای بانک‌های زیستی (نسخه ۴، ۲۰۱۸) و حداقل استانداردها و پروتکل‌های فنی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) WHO در سال ۲۰۱۷ تدوین شده‌اند.

هدف این استانداردها حفظ صحیح و حفاظت از نمونه‌های زیستی ارزشمند در یک بیوبانک با زیرساختی جامع، قابل اعتماد و منطبق بر دستورالعمل‌های بین‌المللی است. به این ترتیب، اطمینان حاصل می‌شود که نمونه‌ها به‌صورت دقیق و استاندارد جمع‌آوری، پردازش و نگهداری می‌شوند. این چارچوب‌ها به‌خصوص برای مراکز منابع زیستی که به تحقیقات سرطان اختصاص یافته‌اند، طراحی شده تا کیفیت و انطباق نمونه‌ها را تضمین کنند [۱۵، ۷].

کالیبراسیون تجهیزات

کالیبراسیون منظم کلیه تجهیزات و ابزار آزمایشگاهی مورد استفاده در توموربانک برای اطمینان از عملکرد صحیح آنها است. تشخیص

جراحی عمومی و آسیب‌شناسی بیمارستان دکتر شریعتی تهران پذیرش کرده و این روند به‌طور مستمر ادامه دارد. معیار انتخاب این بیماران اندازه بافت توموری است که توسط جراح تشخیص داده می‌شود. از این بیماران علاوه بر نمونه بافت توموری و نرمال مجاور آن، نمونه خون نیز گرفته می‌شود و نمونه پلاسما و سرم و DNA از آن جدا شده و ذخیره‌سازی می‌گردد و همچنین اطلاعات بالینی و فرم رضایت‌نامه آگاهانه نیز از بیماران جمع‌آوری شده و در زونکن‌های جداگانه نگه‌داری می‌گردد. تمام اطلاعات بیماران در سیستم مدیریت اطلاعات آزمایشگاهی (LIMS) ثبت می‌گردد و نمونه‌ها براساس نوع بیماری در باکس‌های بارگذار جداگانه در تانک ازت و فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره می‌شوند تا در اختیار پژوهشگران قرار گیرند.

بحث

بانک‌های زیستی به‌عنوان زیرساخت‌های حیاتی در پیشبرد تحقیقات علمی، به‌ویژه در حوزه آسیب‌شناسی، علوم پایه و بالینی، نقش فراگیری دارند. در سال‌های اخیر، روند توسعه بانک‌های ذخیره بافت سرطانی و پایگاه‌های داده مرتبط در سراسر جهان رو به گسترش است که این نشان‌دهنده اهمیت رو به رشد این سامانه‌ها در حوزه پزشکی و تحقیقات سرطان است [۴].

از طرفی روند رو به رشد سرطان به‌عنوان یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در جهان، منجر به افزایش نیاز به درک عمیق‌تر سازکارهای بیماری‌زایی و کشف نشانگرهای زیستی شده است. این نشانگرها در شناسایی زودهنگام بیماری، کمک به طراحی داروهای هدفمند و ارتقاء درمان بیماران نقش کلیدی ایفا می‌کنند. بنابراین، کشف آنها نیازمند دسترسی به نمونه‌های زیستی با کیفیت بالا و داده‌های کامل بالینی و اپیدمیولوژیک است. از سوی دیگر استفاده از این گونه زیرساخت‌ها چالش‌هایی را نیز به‌دنبال خواهد داشت. از جمله مهم‌ترین آن، رعایت ملاحظات اخلاقی است.

پروژه‌های ذخیره‌سازی زیستی به سرمایه‌گذاری‌های زیرساختی نیاز دارند و داده‌های مربوط به نمونه‌ها باید در پایگاه‌های اطلاعاتی مطمئن ذخیره شوند که حفظ حریم خصوصی و امنیت اطلاعات ژنتیکی در آنها از دغدغه‌های مهم است. حفظ محرمانگی اطلاعات بیماران و اطمینان از استفاده اخلاقی از داده‌ها، نقطه کانونی در مدیریت بانک‌های زیستی محسوب می‌شود. در عین حال، این پایگاه‌های داده باید شامل اطلاعات جامع پیرامون اپیدمیولوژی، علائم بیماری، وضعیت زندگی، سن شروع، سابقه خانوادگی و داده‌های تشخیصی باشند، چرا که بدون داشتن پس‌زمینه دقیق

بالینی، ذخیره نمونه‌های زیستی به تنهایی از اعتبار و کارایی لازم برخوردار نیست [۱۰، ۴].

دسترسی به نمونه‌ها و شرایط ارائه آن‌ها در بانک‌های مختلف با یکدیگر متفاوت است، به طوری که برخی بانک‌ها خدمات خود را به پژوهشگران داخلی محدود می‌کنند و برخی دیگر دسترسی بین‌المللی دارند و به این ترتیب امکان همکاری گسترده‌تر و تبادل داده‌ها و نمونه‌ها را فراهم می‌آورند [۸].

جمع‌آوری نمونه‌های زیستی باکیفیت مانند بافت تومور و خون محیطی، زیربنای کشف نشانگرهای زیستی جدید و شناسایی اهداف درمانی محسوب می‌شود. به‌عنوان نمونه‌هایی بارز، در ایالات متحده بانک‌های بافت تومور متعددی ایجاد شده‌اند؛ برای مثال، مرکز سرطان‌شناسی MD Anderson با ساختن بانک بافت برای تومورهای سر و گردن و جمع‌آوری بیش از ۲۵۰۰۰ نمونه تا پایان سال ۲۰۰۸، یک منبع غنی برای تحقیقات فراهم کرده است. این مرکز همچنین بانک بافت برای سرطان پانکراس را از سال ۲۰۰۰ راه‌اندازی کرده و اطلاعات بیماران را بین چندین بانک ماهواره‌ای (Satellite Tissue Banks) در منطقه هیوستون به اشتراک می‌گذارد. در چین نیز، از پایان قرن بیستم، آغاز ساخت بانک‌های بافت توموری در بیمارستان‌های آموزشی و مراکز سرطان‌شناسی مطرح شده و توسعه یافته است که نمونه‌ای از پیشرفت جهانی در این حوزه است [۱۷].

علاوه بر بانک‌های زیستی که به آنها اشاره شد، بانک‌های زیستی بزرگ در اروپا، ایالات متحده و سایر نقاط جهان نقشی کلیدی در پیشبرد تحقیقات پزشکی و زیستی ایفا می‌کنند. از جمله این بانک‌ها می‌توان به بانک زیستی بریتانیا، بانک زیستی Auria در فنلاند، بانک زیستی استونی، بانک زیستی Kaiser در آمریکا، برنامه میلیون کهنه سرباز (The Million Veteran Program) و برنامه کوهورت ابتکار پزشکی دقیق (All of Us Research Program-The Precision Medicine Initiative Cohort) اشاره کرد. برای نمونه، بانک زیستی بریتانیا هم اکنون نمونه‌های بیولوژیکی را از ۵۰۰ هزار شرکت‌کننده جمع‌آوری کرده است و همچنین هدف گروه ابتکار پزشکی دقیق جمع‌آوری نمونه‌ها از یک میلیون شرکت‌کننده در ایالات متحده است. در آسیا نیز مگابانک پزشکی توکو ژاپن مشغول جمع‌آوری نمونه از ۱۵۰ هزار نفر از ساکنان است. با این حال، بیشتر این بانک‌ها مبتنی بر جمعیت بوده و نمونه‌های آنها از افراد عادی جامعه است. از سوی دیگر، بانک‌های زیستی بزرگ مبتنی بر بیمار مانند BioVU19 در ایالات متحده آمریکا و بانک زیستی Mayo Clinic محدودتر هستند. مطابق اطلاعات موجود تاکنون، بیوبانک ژاپن نخستین بانک زیستی مبتنی بر بیمار در جهان محسوب می‌شود. این نوع بانک‌ها با

و بهبود مراقبت‌های سرطانی منجر می‌شود. بنابراین، این زیرساخت می‌تواند محرکی برای گسترش تحقیقات دقیق سرطان و توسعه درمان‌های هدفمند در ایران باشد و به ارتقای علمی و پزشکی کشور کمک شایانی کند. این تومور بانک مطابق با استانداردها و پروتکل‌های بین‌المللی راه‌اندازی شده است و نزدیکی آن به محل نمونه‌گیری، این تومور بانک را به دلیل پایداری زنجیره سرما طی زمان انتقال در حفظ کیفیت نمونه‌ها متمایز می‌کند.

نتیجه‌گیری

توموربانک به‌عنوان یک طرح راهبردی در نظام سلامت، می‌تواند موجب ارتقای کیفیت تحقیقات علمی و در نهایت بهبود مراقبت‌های درمانی بیماران سرطانی شود. با امکان دسترسی به نمونه‌های تازه و استاندارد برای پژوهشگران به توسعه روش‌های تشخیصی، درمانی و فهم بهتر سازکارهای مولکولی تومورها کمک می‌کند. توسعه زیرساخت‌های توموربانک در کشور و برقراری شبکه‌ای ملی از توموربانک‌ها، راه را به سوی نوآوری‌های بنیادین و درمان‌های مؤثرتر سرطان هموار خواهد ساخت. بانک‌های بافت به‌عنوان زیرساخت‌های بنیادی علمی، از تولید رده‌های سلولی و ارگانوئیدها برای پیشرفت تحقیقات بیولوژیکی و پزشکی پیشرفته پشتیبانی می‌کنند، رویکردهای پزشکی شخصی‌سازی شده را تسهیل کرده و سرعت نوآوری‌های درمانی را افزایش می‌دهند. ایجاد ارتباطات راهبردی با شرکت‌ها و مؤسسات تحقیقاتی فرامرزی از جمله اهداف مهم آینده این بانک‌ها خواهد بود.

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

حامی مالی

پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

سپاسگزاری

از کلیه پرسنل بخش‌های جراحی و پاتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی که در فرآیند نمونه‌گیری و پردازش نمونه‌ها ایفای نقش کردند تشکر و قدردانی می‌نماییم. همچنین، از بخش آزمایشگاه و پرسنل فنی پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم که در فراهم کردن بستر توموربانک مثمر ثمر بودند کمال تشکر را داریم.

تمرکز بر نمونه‌های بیماری مشخص، فرصت‌های منحصر به فردی برای مطالعه بیماری‌ها فراهم می‌کنند [۱۸].

یکی از بزرگ‌ترین و جامع‌ترین بانک‌های زیستی بیماری‌محور، بیوبانک آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) وابسته به WHO است که بیش از ۵/۱ میلیون نمونه بیولوژیکی از حدود ۵۶۲ هزار فرد را نگهداری می‌کند. نمونه‌های این بانک شامل بافت‌های تومور، پلاسما، سرم، ادرار، DNA استخراج‌شده، نمونه‌های پارافینی، لکه‌های خون خشک شده، مو و ناخن می‌باشد. همچنین بیش از ۸۵ هزار نمونه بافت توموری و غیر توموری در بانک زیستی IARC ذخیره شده و این نمونه‌ها بخشی از پروژه‌های تحقیقاتی بین‌المللی سرطان هستند که هزاران مورد سرطان در سرتاسر جهان را پوشش می‌دهند. همین امر IARC را به یکی از بزرگ‌ترین منابع بانک زیستی سرطان در جهان تبدیل کرده است که برای تحقیقات سرطان اهمیت بسیار بالایی دارد [۱۹، ۱۰].

از سوی دیگر بانک‌های بافت نقش حیاتی در تحقیقات مرتبط با تولید رده‌های سلولی و مطالعات ارگانوئیدی دارند. این بانک‌ها امکان ارائه مخزن منظمی از بافت‌ها و ارگانوئیدهای زنده، همراه با توضیحات دقیق درباره ویژگی‌های نمونه، را فراهم می‌کنند که حفظ ناهمگونی بافت و ویژگی‌های اختصاصی بیمار را ممکن می‌سازد. از این طریق، محققان قادر به جداسازی و تکثیر سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز، تولید ارگانوئیدهایی که دقیقاً بافت مبدأ را شبیه‌سازی می‌کنند و انجام آزمایش‌های عملکردی خواهند بود. این قابلیت‌ها پیشرفت‌های قابل توجهی در عرصه پزشکی شخصی، مدل‌سازی بیماری‌ها، کشف دارو و درمان‌های ترمیمی ایجاد می‌کنند [۲۰].

علاوه بر بانک‌های بافت، بانک‌های ژن نیز با گردآوری نمونه‌های ژنتیکی شامل خون یا بافت و مرتبط کردن آنها با داده‌های پزشکی، شجره‌نامه یا سبک زندگی در جمعیت‌های مشخص، در توسعه علوم پزشکی نقش مهمی دارند. از بانک‌های ژن برجسته می‌توان به بانک‌های ژن ایسلند، بریتانیا، استونی، لتونی، سوئد، سنگاپور، پادشاهی تونگا و کبک کانادا اشاره نمود [۱۲].

راه‌اندازی و توسعه توموربانک پژوهشگاه علوم غدد دانشگاه علوم پزشکی تهران، گامی مهم در ارتقاء ظرفیت‌های پژوهشی کشور در زمینه سرطان به‌ویژه سرطان‌های غدد درون‌ریز است. همچنین، تجربه موفق بانک‌های بین‌المللی نشان می‌دهد که ترکیب نمونه‌های زیستی با داده‌های جامع بالینی و ژنتیکی، و فعالیت در قالب شبکه‌های همکاری جهانی، به افزایش ظرفیت پژوهشی، سرعت کشف داروها

References

1. Khabour OF, Abu-Siniyeh A. Challenges that face the establishment of diabetes biobank in Jordan: a qualitative analysis of an online discussion forum. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2019; 12:229-34.
2. Collection of tissue, blood, or bone marrow for biobanking and for establishing continuous cell lines and xenografts from neoplasia: Texas Cancer Cell Repository; 2011 [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://brd.nci.nih.gov/brd/sop/download-pdf/1988>.
3. Corso G, Garosi L, Marrelli D, Roviello F. Assessment of a tumor bank: a thirty years experience of the University of Siena (Italy). *Cell and tissue banking*. 2015; 16(2):283-6.
4. Elliott P, Peakman TC. The UK Biobank sample handling and storage protocol for the collection, processing and archiving of human blood and urine. *International journal of epidemiology*. 2008;37(2):234-44.
5. Qualman SJ, France M, Grizzle WE, LiVolsi VA, Moskaluk CA, Ramirez NC, et al. Establishing a tumour bank: banking, informatics and ethics. *British journal of cancer*. 2004; 90(6):1115-9.
6. Bonizzi G, Zattoni L, Capra M, Cassi C, Taliento G, Ivanova M, et al. Standard operating procedures for biobank in oncology. *Frontiers in molecular biosciences*. 2022; 9:967310.
7. T'Joens V, Phlypo S, Bekaert S. Bimetra biobank: a high quality biobank facility to stimulate translational biomedical research. *Open Journal of Bioresource*. 2018; 5.
8. The tumour bank at the children's hospital at westmead focuses only on childhood cancer research Sydney: The Sydney children's hospitals network; 2017 [cited 2025 Jul 15]. Available from: <https://www.schn.health.nsw.gov.au/visiting-and-staying/cancer-handbook/services-childrens-hospital-westmead/tumour-bank>.
9. Mendy M, Caboux E, Lawlor RT, Wright J, Wild CP. IARC Technical Publications. In: Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biobanks Dedicated to Cancer Research. *Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer*. 2017; 55-60.
10. Peakman T, Elliott P. Current standards for the storage of human samples in biobanks. *Genome medicine*. 2010; 2(10):72.
11. Lassalle S, Hofman V, Ilie M, Butori C, Bonnetaud C, Gaziello MC, et al. Setting up a Prospective Thyroid Biobank for Translational Research: Practical Approach of a Single Institution (2004-2009, Pasteur Hospital, Nice, France). *Biopreservation and biobanking*. 2011; 9(1):9-19.
12. Dressler LG, Visscher D. Handling, storage, and preparation of human tissues. *Current protocols in cytometry*. 2001;Chapter 5:Unit 5.2.
13. Zhou JH, Sahin AA, Myers JN. Biobanking in genomic medicine. *Archives of pathology and laboratory medicine*. 2015; 139(6):812-8.
14. Extraction of DNA from blood and tissue, Standard Operating Procedure – Template, NSWHSB_Cert.Prog_SOP_4.8.0 Australia: NSW Health Statewide Biobank; 2020 [updated 2020 Jul 24; cited 2024 Dec 20]. Available from: <https://biobank.health.nsw.gov.au/standard-operating-procedures/>.
15. Parry-Jones A. ISBER best practices: recommendations for repositories, 4th edition. *Cryobiology*. 2018; 85:152.
16. Best Practices: Recommendations for repositories, Addendum 1: Liquid nitrogen-based cryogenic storage of specimens. Canada: ISBER; 2019 [cited 2024 Dec 20]. Available from: https://www.daveb.unifi.it/upload/sub/2018_isberbestpractices-cryad-ful_addendum.pdf.
17. Yu YY, Zhu ZG. Significance of biological resource collection and tumor tissue bank creation. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010; 2(1):5-8.
18. Nagai A, Hirata M, Kamatani Y, Muto K, Matsuda K, Kiyohara Y, et al. Overview of the BioBank Japan Project: Study design and profile. *Journal of epidemiology*. 2017; 27(3s):S2-s8.
19. IARC Biobank: Standard operating procedures Geneva: WHO; 2011 [updated 2011 Sep; cited 2025 28 Sep]. Available from: <https://ibb.iarc.fr/standards-and-protocols/sops.pdf>.
20. Perrone F, Zilbauer M. Biobanking of human gut organoids for translational research. *Experimental and molecular medicine*. 2021; 53(10):1451-8.